

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
9. Jg., S. 36–38, Januar 1971

Die Kreatinineliminationsrate als Bezugsgröße für Analysen aus Harnproben

II. Abhängigkeit arbeitsmedizinisch relevanter Parameter vom Harnvolumen

Von D. SZADKOWSKI, K.-H. SCHALLER, H.-G. ESSING und G. LEHNERT

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. H. Valentin)

(Eingegangen am 24. September 1970)

Am Beispiel der häufigsten, durch chemische Noxen bedingten Berufskrankheit, der Bleivergiftung, wurde der Wert einer Standardisierung durch Bezug der in Harnproben analysierten Parameter auf Kreatinin untersucht. Dazu wurden in Nachturinen und 24-Stdn.-Harnen die Bleiausscheidung und die δ -Aminolävulinsäure-Elimination (gemessen nach zwei gebräuchlichen Verfahren) in den Dimensionen $\mu\text{g}/\text{Tag}$, $\mu\text{g}/\text{l}$ und $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin (Blei) bzw. mg/Tag , mg/l , mg/g Kreatinin (δ -Aminolävulinsäure) zum Harnvolumen in Beziehung gesetzt. Aufgrund der Ergebnisse ist es am zuverlässigsten, die Bleiausscheidung im Harn in $\mu\text{g}/\text{l}$ und die nach DAVIS bestimmte δ -Aminolävulinsäure-Elimination in mg/l anzugeben. Bei diesen Dimensionen erwiesen sich Untersuchungen des Morgenharns als repräsentativ für die 24-Stdn.-Ausscheidung. Die Kreatinineliminationsrate wird durch die vorgelegten Ergebnisse als Bezugsgröße für diese Analysen aus Harnproben als ungeeignet angesehen.

The rate of excretion of creatinine as a reference value for the analysis of urine samples

II. Dependence of clinically important parameters on urine volume

The value of standardizing urine analyses by reference to urinary creatinine was studied in cases of lead poisoning, which is the most frequent occupational chemical toxicosis. The excretion of lead and of δ -aminolaevulinic acid (measured by two established methods) was measured in nocturnal urines and 24 hr urines in units $\mu\text{g}/\text{day}$, $\mu\text{g}/\text{l}$ and $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinine (lead), and mg/day , mg/l and mg/g creatinine (δ -aminolaevulinic acid) and related to total urine volumes. The results show that it is most reliable to report urinary lead excretion in $\mu\text{g}/\text{l}$ and the excretion of δ -aminolaevulinic acid, determined according to DAVIS, in mg/l . In these dimensions, the morning urine is representative of the 24 hr excretion. The rate of excretion of creatinine was found to be unsuitable as a reference value for the analysis of these two urinary compounds.

In dem vorausgehenden Teil der Arbeit (1) wurde eine Abhängigkeit der Kreatinineliminationsrate von der Harntagesmenge aufgezeigt. Demnach könnte die Kreatininausscheidung als Bezugsgröße für Analysen aus Harnproben nur dann beibehalten werden, wenn der Quotient aus zu bestimmendem Parameter und Kreatininmenge keine statistisch oder biologisch bedeutsame Abhängigkeit von der 24-Stdn.-Harnmenge besitzt.

Im Rahmen arbeitsmedizinischer Überwachungsuntersuchungen kann in der Regel nicht auf einen 24-Stdn.-Harn zurückgegriffen werden. Hier stehen für entsprechende Analysen meist nur Harnproben zur Verfügung. Darüber hinaus können an verschiedenen Arbeitsplätzen in Abhängigkeit von Temperatureinflüssen die ausgeschiedenen Harnmengen erheblich variieren. Vordringliches Interesse beanspruchen in diesem Zusammenhang Maßnahmen zur Prävention und Diagnostik der Bleiintoxikation als der häufigsten durch chemische Noxen bedingten Berufskrankheit. Dabei besitzt die δ -Aminolävulinsäure-Ausscheidung im Harn eine entscheidende Validität zur Beurteilung des Vergiftungsgrades. In besonders gelagerten Fällen kann zusätzlich die Bleiausscheidung im Harn weitere Informationen liefern. Im folgenden soll daher untersucht werden, ob diese biologischen Parameter als Konzentrations- oder Mengenwerte bzw. als Kreatinin-bezogene Größen die zuverlässigsten Angaben liefern. Gleichzeitig war zu prüfen, inwieweit die Bestimmung in Harnproben repräsentativ ist für die 24-Stdn.-Ausscheidung der zu

kontrollierenden Harnbestandteile. Eine Klärung erscheint um so wichtiger, als zu diesem Fragenkomplex bisher nur Teilergebnisse vorliegen (2, 3).

Methode

An unterschiedlich großen Kollektiven (siehe Tab. 1) gesunder, beruflich nicht metalexponierter Erwachsener wurde die Ausscheidung von Blei und δ -Aminolävulinsäure im 24-Stdn.-Harn untersucht. Bei einem Teil der Probanden erfolgte zusätzlich die Bestimmung dieser Substanzen im Nachturin.

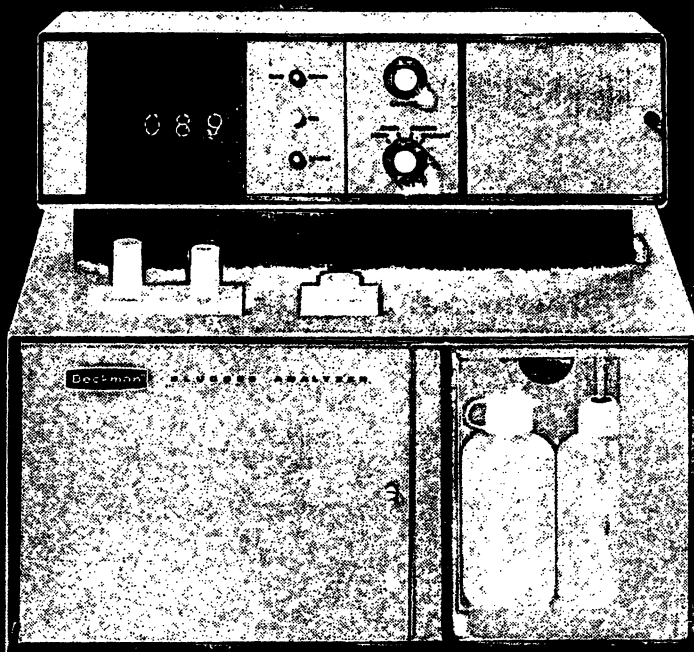
Die Bleianalysen im Harn wurden atomabsorptionsspektrometrisch (4) durchgeführt. Die δ -Aminolävulinsäure wurde nach den in der arbeitsmedizinischen Praxis gebräuchlichen Verfahren, der Methode von GRABECKI (5) und der von DAVIS (6), im Harn gemessen. Die Bestimmung der Kreatininausscheidung erfolgte nach JAFFÉ (7).

Ergebnisse

Für den 24-Stdn.-Harn sind in Tabelle 1 die Mengen- und Konzentrationswerte der beiden untersuchten Parameter mit ihren Mittelwerten und Standardabweichungen zusammengestellt. Für die Nachturine sind lediglich die auf die Harn- und die Kreatininmenge bezogenen Konzentrationen angegeben. Die gefundenen Werte liegen sowohl für die Bleiausscheidung als auch die δ -Aminolävulinsäure-Elimination unterhalb der international gültigen Normgrenzen (8). Die auffallenden Differenzen zwischen den mit beiden Methoden ermittelten δ -Aminolävulinsäure-Werten (s. Tab. 1) beruhen offenbar auf einer mangelnden Spezifität des Verfahrens von GRABECKI und Mitarbeiter, worauf wir

Wie lange dauert bei Ihnen eine wahre Glukose-Bestimmung?

Wir benötigen nur 10 Sekunden ...



... mit dem neuen **Beckman-Glukose-Analysator Modell ERA-2001**
durch Anwendung einer völlig neuen Meßtechnik.

Unser Gerät ermittelt die wahre Glukose durch polarographische Messung der Abnahmegeschwindigkeit des Sauerstoffs während der enzymatischen Oxydation.

Weitere überzeugende Argumente:

- ⊗ Mikroliter-Proben
10 µl Serum oder Plasma bzw. 50 µl Urin
- ⊗ Ohne Enteiweißung oder Probenverdünnung

- ⊗ Digitale Anzeige der Meßwerte in mg % Glukose
- ⊗ Meßgenauigkeit $\pm 2\%$
Linearität der Anzeige bis 400 mg %
- ⊗ Außerordentlich günstiger Preis

*Bitte besuchen Sie uns auf der ANALYTICA in München
vom 29. April bis 2. Mai 1970.
Sie finden uns in Halle 3, Stand-Nr. 3115-19, 3214-20.*

Beckman®

BECKMAN INSTRUMENTS GMBH
8 München 45, Frankfurter Ring 115, Tel. 3 88 71, Telex 05-23823

Technische Büros: Berlin, Tel. 3 12 10 35; Hamburg, Tel. 51 95 54; Hannover, Tel. 66 39 92; Düsseldorf, Tel. 68 44 93; Frankfurt, Tel. (06103) 10 03; Stuttgart, Tel. 71 18 37; München, Tel. 88 50 35
Internationale Niederlassungen: Fullerton/USA, Genf, Paris, Glenrothes/Schottland, Tokio, Kapstadt, Wien, Amsterdam, Stockholm

Alle reden von Kontrollen...

HYLAND

liefert sie komplett*)

***) Die Richtigkeitskontrolle
im Normalbereich jetzt mit
EUROPAWERTEN**

Präzisionskontrollen

**Humanseren, Normal – Pathologisch
Humanserum „Q Pak“ für Analyseautomaten**

Richtigkeitskontrollen

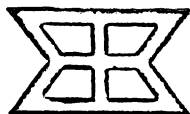
**Humanseren, Normal – Pathologisch – Spezial
Humanserum „Q Pak“ für Analyseautomaten
Multi-Enzym-Referenzserum
Bilirubinkontrolle mit erhöhten Werten
Cholesterinkontrolle mit erhöhten Werten**

Kontrollurine

Kontroll-Liquor

HB-Referenzstandard und -Kontrolle

Informieren Sie sich bitte. Verlangen Sie unsere Literatur- und Informationsunterlagen.



TRAVENOL INTERNATIONAL GMBH

8 München 2, Postfach 202429, Tel. (0811) 539376

Tab. 1
Mittelwerte und Standardabweichungen des im 24-Stdn.-Harn und im Nachturin bestimmten Bleis und der δ -Aminolävulinsäure

		n	24-Stdn.-Urin		n	Nachturin	
			\bar{x}	s		\bar{x}	s
Pb(II)	$\mu\text{g}/\text{Tag}$	82	15,6	14,8			
	$\mu\text{g}/\text{l}$	82	16,3	14,3	10	18,5	21,7
	$\mu\text{g}/\text{gKreatinin}$	82	12,5	12,7	10	19,3	23,1
δ -Aminolävulinsäure nach GRABECKI	mg/Tag	85	7,7	2,9			
	mg/l	85	8,9	4,0	12	5,7	1,7
	$\text{mg}/\text{gKreatinin}$	85	6,4	2,4	12	6,4	3,3
δ -Aminolävulinsäure nach DAVIS	mg/Tag	30	1,7	1,1			
	mg/l	30	2,1	1,2	15	2,9	1,7
	$\text{mg}/\text{gKreatinin}$	30	1,9	0,9	15	1,6	0,9

Tab. 2

Regressionsfunktionen ($y' = a + bx$) und Korrelationskoeffizienten (r) für die Abhängigkeit der Blei- und δ -Aminolävulinsäure-Werte (y) vom Volumen des 24-Stdn.-Harns (x) in Liter

		n	a	b	r
Pb(II)	$\mu\text{g}/\text{Tag}$	82	-4,7	+21,2	0,542***
	$\mu\text{g}/\text{l}$	82	10,9	+5,7	0,149
	$\mu\text{g}/\text{gKreatinin}$	82	0,7	+12,4	0,370***
δ -Aminolävulinsäure nach GRABECKI	mg/Tag	85	6,7	+1,0	0,128
	mg/l	85	14,4	-5,8	-0,545***
	$\text{mg}/\text{gKreatinin}$	85	7,9	-1,6	-0,252*
δ -Aminolävulinsäure nach DAVIS	mg/Tag	30	1,0	+0,001	0,318
	mg/l	30	2,1	-0,000	-0,219
	$\text{mg}/\text{gKreatinin}$	30	2,7	-0,001	-0,388*

r^* : $p < 0,05$;

r^{***} : $p < 0,001$

bereits an anderer Stelle hingewiesen hatten (9). Hierdurch wird jedoch die Brauchbarkeit dieser Methode für Routineuntersuchungen im wesentlichen nicht eingeschränkt.

Diskussion

Für die arbeitsmedizinisch-toxikologische Diagnostik ist zu fordern, daß die untersuchten biochemischen Parameter in einer Harnprobe repräsentativ sind für die Ausscheidung im 24-Stdn.-Harn. Darüber hinaus sollte eine weitgehende Unabhängigkeit der Meßergebnisse von der Trinkmenge und damit dem Harnvolumen bestehen. Ein relevanter Einfluß des Harnvolumens auf den Analysenwert fehlt dann, wenn beide Größen in einer Untersuchungsgruppe bei entsprechenden statistischen Prüfungen nicht miteinander korrelieren. Die unter diesen Aspekten aus unseren Ergebnissen errechneten Regressionsfunktionen und Korrelationskoeffizienten finden sich in Tabelle 2. Sie demonstrieren sowohl für Blei als auch für die δ -Aminolävulinsäure eine statistisch gesicherte Abhängigkeit der Kreatinin-bezogenen Werte vom Harnvolumen. Die in $\mu\text{g}/\text{l}$ angegebene Bleikonzentration im Harn wird dagegen nicht durch die Menge des Harnvolumens beeinflusst. Gleiches gilt für die nach DAVIS bestimmte δ -Aminolävulinsäure-Ausscheidung in der Dimension mg/l . Dagegen ist bei dieser Konzentrationsangabe für die δ -Aminolävulinsäure-Werte nach GRABECKI die Abhängigkeit vom Harnvolumen noch größer als bei einer Kreatininrelativierung. Analysen aus Harnproben sollten dann repräsentativ für die Konzentration des biologischen Parameters im

24-Stdn.-Harn sein, wenn sich zwischen beiden Ergebnissen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen. Diese Bedingung ist für Blei in der Dimension $\mu\text{g}/\text{l}$ mit $t = 1,275$ erfüllt, während die Kreatinin-bezogene Bleiausscheidung im Nachturin mit $t = 2,941^{**}$ signifikant höher liegt als die im 24-Stdn.-Harn. Umgekehrte Verhältnisse finden sich für die δ -Aminolävulinsäure-Werte nach GRABECKI, die statistisch signifikante Differenzen ($t = 2,970^{**}$) bei der Angabe in mg/l zeigen. Der Mittelwert aus den Kreatinin-bezogenen δ -Aminolävulinsäure-Werten nach GRABECKI ist für den Nachturin dagegen identisch mit dem des 24-Stdn.-Harns (Tab. 1). Die Ergebnisse der δ -Aminolävulinsäure-Analysen nach DAVIS differieren weder bei der Kreatinin- noch bei der Volumen-relativierten Auswertung zwischen dem Nachturin und dem 24-Stdn.-Harn ($t = 0,808$ bzw. $t = 1,290$).

Aufgrund dieser Fakten ist es für Bleianalysen im Harn am vorteilhaftesten, volumen-bezogene Konzentrationen ($\mu\text{g}/\text{l}$) anzugeben. Dabei sind Untersuchungen von Nachtharnproben (Morgenurin) für die 24-Stdn.-Ausscheidung des Metalls repräsentativ. Die gleichen Überlegungen führen zu der Empfehlung, bei δ -Aminolävulinsäure-Bestimmungen nach DAVIS die Dimension mg/l zu wählen. Wegen der deutlichen Differenzen zwischen Nachturin und 24-Stdn.-Harn sollte man jedoch bei der Methode von GRABECKI die δ -Aminolävulinsäure-Werte auf Kreatinin beziehen, obwohl dabei eine gewisse Abhängigkeit vom Harnvolumen in Kauf genommen werden muß. Daher würden wir diesem

t^{**} : $p < 0,01$.

sonst durchaus zuverlässigen Verfahren (10) heute die Bestimmungsmethode nach DAVIS vorziehen.

Unabhängig von diesen Überlegungen ist die Tatsache einer ausgeprägten Abhängigkeit der täglichen Bleieliminationsrate ($\mu\text{g}/\text{Tag}$, Tab. 2) vom Harnvolumen auch unter normalen ökologischen Bedingungen bemerkenswert. Sie sollte hinsichtlich ihrer präventivmedizinischen Bedeutung verfolgt werden.

Insgesamt schränken die hier und in unserer vorausgegangenen Arbeit (1) dargelegten Befunde den Wert der Kreatininausscheidung als Standardisierungsgröße für Analysen aus Harnproben erheblich ein. Sie lassen ihn auch für andere, bisher nicht näher untersuchte biochemische Größen (Cd, Hg, Zn, Steroide u. a.) fragwürdig erscheinen.

Literatur

1. SZADKOWSKI, D., A. JÖRGENSEN, H.-G. ESSING und K.-H. SCHALLER, diese Z. 8, 529 (1970). — 2. CRAMÉR, K. und S. SELANDER, Brit. J. Industr. Med. 24, 283 (1967). — 3. HAEGER-ARONSEN, B., Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 25, 19 (1970). — 4. LEHNERT, G. und K.-H. SCHALLER, Med. Welt 18, 1131 (1967). 5. GRABECKI, J., T. HADUCH und H. URBANOWICZ, Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 23, 226 (1967). — 6. DAVIS, J. R. und S. L. ANDELMAN, Arch. Environm. Hlth. 15, 53 (1967). — 7. JAFFÉ, M., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 10, 399 (1886). 8. European Work-Conference on Inorganic Lead, Amsterdam (1968). — 9. SCHALLER, K.-H., G. LEHNERT und D. SZADKOWSKI, Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 4, 229 (1969). — 10. LEHNERT, G., CH. KADE, D. SZADKOWSKI und K.-H. SCHALLER, Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 25, 267 (1969).

Dr. med. D. Szadkowski
Inst. f. Arbeits- u. Sozialmed. d. Univ.
8250 Erlangen
Schillerstr. 25